

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. November 2001 (22.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/87344 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 47/24**, 9/12, 7/00 (74) **Anwalt: BEINES, Ulrich**; Berger Dorfstrasse 35, 41189 Mönchengladbach (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE01/01483 (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 14. April 2001 (14.04.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 24 413.0 19. Mai 2000 (19.05.2000) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MIKA PHARMA GESELLSCHAFT FÜR DIE ENTWICKLUNG UND VERMARKTUNG PHARMAZEUTISCHER PRODUKTE MBH** [DE/DE]; Industriestrasse 1, 67141 Neuhofen (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): PIOTROWIAK, Ralf** [DE/DE]; Seegerstrasse 5, 32545 Bad Oeynhausen (DE). **SEIGFRIED, Bernd, G.** [DE/DE]; Domholz 20, 67117 Limburgerhof (DE).
- (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL AND/OR COSMETIC COMPOSITION CONTAINING AN ORGANOSILOXANE AND A PHOSPHOLIPID

(54) **Bezeichnung:** PHARMAZEUTISCHE UND/ODER KOSMETISCHE ZUBEREITUNG ENTHALTEND EIN ORGANO-SILOXAN UND EIN PHOSPHOLIPID

(57) **Abstract:** The invention relates to a pharmaceutical and/or cosmetic composition for use in humans, animals or plants. The inventive composition contains at least one pharmaceutical and/or cosmetic active ingredient, at least one silicon organic compound based on an oligomer and/or polymer diorganosiloxane, and at least one phospholipid.

(57) **Zusammenfassung:** Es wird eine pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur Anwendung beim Menschen, beim Tier oder bei Pflanzen mit mindestens einem pharmazeutischen und/oder kosmetischen Wirkstoff sowie mit mindestens einer silici-umorganischen Verbindung auf der Basis eines oligomeren und/oder polymeren Diorganosiloxanes beschrieben, wobei die Zubereitung desweiteren mindestens ein Phospholipid enthält.

PHARMAZEUTISCHE UND/ODER KOSMETISCHE ZUBEREITUNG ENTHALTEND EIN ORGANOSILOXAN  
UND EIN PHOSPHOLIPID

10 Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische  
und/oder kosmetische Zubereitung zur Anwendung beim Men-  
schen, beim Tier oder bei Pflanzen mit den Merkmalen des  
Oberbegriffs des Patentanspruchs 1.

15 Kosmetische und/oder pharmazeutische Zubereitungen der  
eingangs genannten Art sind in unterschiedlichen Darrei-  
chungsformen und Formulierungen bekannt. Hierbei weisen  
diese bekannten Zubereitungen mindestens einen entspre-  
chenden pharmazeutischen und/oder kosmetischen Wirkstoff  
20 auf, während andere Inhaltsstoffe der bekannten Zuberei-  
tungen dazu dienen, bestimmte, erwünschte Eigenschaften  
des Wirkstoffes selbst oder der Zubereitung, so zum Bei-  
spiel eine spezielle Darreichungsform, zu ermöglichen.

25 Auch sind pharmazeutischen Zubereitungen zur Anwendung  
beim Menschen bekannt, wobei diese bekannten Zubereitungen  
neben mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff deswei-  
teren mindestens eine siliciumorganische Verbindung auf  
der Basis eines oligomeren und/oder polymeren Diorgano-  
siloxans aufweisen. So beschreibt die US 5,582,815 eine  
30 therapeutische oder kosmetische Zubereitung, die topisch  
in Form eines Aerosols appliziert wird und die neben einem  
therapeutischen oder kosmetischen Wirkstoff, vorzugsweise  
neben einem Mittel gegen Pilzbefall, eine hohe Konzentra-  
tion eines Polydiorganosiloxans aufweist.

35 Vielfach besteht jedoch das Problem, daß entsprechende  
pharmazeutische und/oder kosmetische Wirkstoffe nicht oder  
nur sehr bedingt in dem jeweils eingesetzten Diorgano-

siloxan löslich oder dispergierbar sind, so daß die Herstellung einer gegen Entmischung stabilen entsprechenden pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zubereitung erhebliche Probleme bereitet.

5

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur Anwendung beim Menschen, beim Tier oder bei der Pflanze zur Verfügung zu stellen, die eine besonders hohe Stabilität besitzt.

10

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung der zuvor genannten Art mit dem kennzeichnenden Merkmal des Patentanspruchs 1 gelöst.

15

Die erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur Anwendung beim Menschen, beim Tier oder bei Pflanzen weist mindestens einen pharmazeutischen bzw. kosmetischen Wirkstoff sowie mindestens eine siliciumorganische Verbindung auf der Basis eines oligomeren und/oder polymeren Diorganosiloxanes auf, wobei die erfindungsgemäße Zubereitung desweiteren mindestens ein Phospholipid enthält. Mit anderen Worten unterscheidet sich somit die erfindungsgemäße Zubereitung von der zuvor in Verbindung mit der US 5,582,815 abgehandelten bekannten Zubereitung dahingehend, daß zusätzlich in der erfindungsgemäßen Zubereitung mindestens ein Phospholipid vorhanden ist.

20

25

Der bei der erfindungsgemäßen Zubereitung verwendete Begriff pharmazeutische Wirkstoff soll auch solche Wirkstoffe abdecken, die bei Pflanzen eine bestimmte biologische Wirksamkeit besitzen, wie dies nachfolgend noch erläutert ist.

30

35

Die zuvor beschriebene erfindungsgemäße Zubereitung weist eine Reihe von Vorteilen auf. So ist zunächst festzuhalten, daß sie eine ausgezeichnete Stabilität besitzt, so

daß selbst bei einer längeren Lagerung, insbesondere auch bei erhöhten Temperaturen, keine Entmischung der Inhaltsstoffe, kein Agglomerieren des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe und auch kein unerwünschter chemischer Abbau des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe stattfindet. Dies ist um so erstaunlicher, zumal bekannt ist, daß Phospholipide, insbesondere auch Phosphatidylcholin-haltige Phospholipide, bei einer Lagerung zu einem unerwünschten chemischen Abbau neigen, wobei derartige Abbauprodukte dann die Gefahr beinhalten können, daß hierdurch der chemische Abbau des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe katalysiert wird. Dies tritt jedoch, wie bereits vorstehend beschrieben, überraschenderweise in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung nicht auf.

Desweiteren konnte festgestellt werden, daß durch das Vorhandensein des mindestens einen Phospholipids in der erfindungsgemäßen Zubereitung die Löslichkeit bzw. die Dispergierbarkeit des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe in vielen Fällen erst ermöglicht oder zumindestens erheblich verbessert wird, so daß hierdurch im Vergleich zu solchen bekannten Zubereitungen, die lediglich neben dem Wirkstoff noch die zuvor genannte siliciumorganische Verbindung aufweisen, die Möglichkeiten zur Herstellung von Formulierungen auf eine Vielzahl von Wirkstoffen erweitert wird.

So konnte beispielsweise festgestellt werden, daß die Löslichkeit des Wirkstoffes Clotrimazol in Hexamethyldisiloxan allein kleiner als 0,025 Gew.% ist, während sich dieser Wirkstoff in einer Zubereitung, die 10 Gew.% Phospholipid und 90 Gew.% Hexamethyldisiloxan enthält, mit einer 10-fach höheren Konzentration löst, wobei das hierfür verwendete Phospholipid 25 Gew.% Ethanol und 75 Gew.% Phospholipid aufwies, das 76  $\pm$  3 Gew.% Phosphatidylcholin, 3  $\pm$  3 Gew.% Lysophosphatidylcholin, bis 8 Gew.% Phosphatidsäure, bis 4 Gew.% Phosphatidylethanolamin und maximal 9 Gew.% sonstiger phospholipidische und nicht-phospholipidische Bestandteile, wie insbesondere Öle, Fette

und/oder Triglyceride, enthielt.

5 Außerdem bewirkt der Zusatz des mindestens einen Phospho-  
lipids in der erfindungsgemäßen Zubereitung, daß innerhalb  
von kürzester Zeit die lokal äußerlich aufgetragene Zube-  
10 reitung unmittelbar in die Haut des Menschen oder Tiers  
bzw. in die äußeren Pflanzenschichten der hiermit behan-  
delten Pflanzen einzieht, so daß ein unerwünschtes Abrei-  
ben einer derartig topisch aufgetragenen erfindungsgemäßen  
Zubereitung oder ein Abwaschen derselben nicht auftreten  
15 kann. Bei einer derartigen Applikation bildet sich inner-  
halb von wenigen Sekunden zunächst eine gelartige Formu-  
lierung auf der Haut aus, so daß die ursprünglich flüssig  
aufgetragene Zubereitung aufgrund dieser Konsistenzumwand-  
lung in der aufgetragenen Zone fixiert wird und hiernach  
rasch in das Körperinnere einzieht.

20 Ferner wirkt die erfindungsgemäße Zubereitung rückfettend,  
so daß dementsprechend hiermit behandelte äußere Körperbe-  
reiche entsprechend gepflegt werden, mit der Folge, daß  
eine entsprechende Heilung oder Linderung beschleunigt  
herbeigeführt wird. Hautirritationen, wie sie insbesondere  
bei empfindlichen Anwendern bei Mensch und Tier bei der  
25 Verwendung von bekannten Zubereitungen, die kein Phospho-  
lipid enthalten, beobachtet werden konnten, treten bei der  
Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung nicht auf. Von  
daher verursacht die erfindungsgemäße Zubereitung, in der  
maximal 14 Gew.% Alkohol enthalten ist, bei einer to-  
pischen Applikation auf empfindliche oder vorgeschädigte  
30 Haut auch keine zusätzlichen Schmerzen, wie das üblicher-  
weise bei den gängigen topischen Formulierungen, die mehr  
als 14,5 Gew.% Alkohol enthalten, der Fall ist, so daß der  
entsprechende Anwender die hieraus resultierende Anwen-  
dungsbarriere bei der erfindungsgemäßen Zubereitung nicht  
35 überwinden muß, wodurch eine ständige und reproduzierbare  
Anwendung, die letztendlich den Heilungserfolg sicher-  
stellt, gewährleistet wird. Desweiteren wird durch den  
mindestens einen Phospholipid-Zusatz in der erfindungsge-

mäßen Zubereitung bei einer Vielzahl von unterschiedlich strukturierten Wirkstoffen sichergestellt, daß transparente Lösungen bzw. transparente feindisperse Systeme entstehen, die einerseits steril filtrierbar sind und andererseits sehr leicht aufgrund ihrer Transparenz auf Fremdpartikel kontrolliert werden können. Diese Kontrollmöglichkeit ist insbesondere dann sehr wichtig, wenn die erfindungsgemäße Zubereitung so formuliert wird, daß sie als Infusion oder Injektion zu applizieren ist.

10

Insbesondere für solche Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitung, die topisch beim Menschen oder beim Tier angewendet werden, ist eine solche siliciumorganische Verbindung der vorstehend genannten Art in der Zubereitung enthalten, deren Dampfdruck zwischen 1 kPa und 7 kPa, vorzugsweise zwischen 3,5 kPa und 5,7 kPa, und deren Siedepunkt zwischen 15 °C und 150 °C variiert. Hierbei beziehen sich die zuvor wiedergegebenen Werte des Dampfdruckes auf eine Temperatur von 25 °C, während die Angaben zum Siedepunkt auf Normaldruck bezogen sind. Diese Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitung weisen den besonderen Vorteil auf, daß sie sehr schnell, vorzugsweise zwischen 2 Sekunden und 30 Sekunden, nach dem Auftragen auf die jeweiligen Körperbereiche nach innen hin einziehen, so daß auf der Oberfläche keine Rückstände, insbesondere auch keine schmierenden Rückstände, verbleiben. Von daher wird bei dieser Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Zubereitung im hohem Maße sichergestellt, daß die topisch applizierte Menge auch tatsächlich innerhalb von kürzester Zeit in den Körper gelangt und daß ein Verschmutzen der Verkleidung ausgeschlossen ist, wodurch eine hohe Anwenderfreundlichkeit der erfindungsgemäßen Zubereitung zur Verfügung gestellt wird.

35

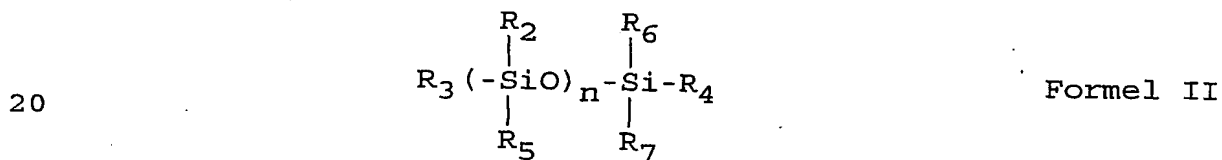
Als weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Zubereitung, die die zuvor genannten siliciumorganischen Verbindungen enthält, ist festzuhalten, daß derartige siliciumorganische Verbindungen aufgrund ihres schnellen Verdunstens

eine Kühlwirkung im Bereich der aufgetragenen erfindungs-  
gemäßen Zubereitung hervorruft, was insbesondere dann als  
sehr angenehm empfunden wird, wenn die erfindungsgemäße  
Zubereitung zur Behandlung von entzündlichen Zuständen  
5 oder Prellungen oder zur Behandlung von sonstigen Sport-  
verletzungen topisch angewandt wird.

Besonders geeignet ist es, wenn die erfindungsgemäße  
Zubereitung als siliciumorganische Verbindung eine  
10 cyclische oligomere Siloxan-Verbindung der allgemeinen  
Formel I



15 und/oder eine lineare Siloxan-Verbindung der allgemeinen  
Formel II



aufweist, wobei in beiden Formeln I und II

25  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und/oder  $R_7$  jeweils gleich oder  
verschieden sind und eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, vorzugsweise  
eine gesättigte  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, und/oder  
 $R_3$  und/oder  $R_4$ ,  $R_6$  und/oder  $R_7$  gleich oder verschieden  
sind und Wasserstoff und/oder eine Hydroxygruppe und  
30  $n$  eine ganze Zahl zwischen 0 und 30, vorzugsweise zwischen  
0 und 8, bedeuten.

Derartige Siloxane, die auch als flüchtige Silikone be-  
zeichnet und im Handel erhältlich sind, haben eine nied-  
35 rige Oberflächenspannung, vorzugsweise eine Oberflächens-  
pannung im Bereich zwischen 18 und 21 dyn/cm, sind inert  
und besitzen ein hohes Netzvermögen, so daß sie in solchen  
Formulierungen, die topisch appliziert werden, besonders  
bevorzugt sind. Dies hängt nicht nur damit zusammen, daß

diese speziellen cyclischen bzw. linearen Siloxan-Verbindungen aufgrund ihrer Inertheit nicht nur einer hiermit formulierten Zubereitung die erforderliche Stabilität verleihen, sondern auch damit, daß sie sehr schnell nach dem Auftrag verdunsten und darüber hinaus ein gutes Reinigungs- und Lösevermögen für die auf der Hautoberfläche vorhandene Fette bzw. fettähnliche Stoffe und sonstigen Verunreinigungen besitzen, so daß beim Auftragen und ggf. beim leichten Verreiben zusätzlich noch ein Reinigungseffekt auftritt. Darüber hinaus sind diese cyclischen und/oder linearen Siloxane wasserabweisend und gut hautverträglich, wodurch sie insbesondere auch für die topische Anwendung hervorgehoben werden.

Insbesondere weist die erfindungsgemäße Zubereitung in besonders bevorzugten Ausführungsformen als siliciumorganische Verbindung das cyclische Tetramer der allgemeinen Formel I, wobei in Formel I  $n$  gleich 4 und  $R_1$  und  $R_2$  jeweils eine  $CH_3$ -Gruppe bedeuten, das cyclische Pentamer der allgemeinen Formel I, wobei in Formel I  $n$  gleich 5 und  $R_1$  und  $R_2$  jeweils eine  $CH_3$ -Gruppe bedeuten, und/oder ein lineares Siloxan der allgemeinen Formel II auf, wobei in Formel II  $n$  gleich 2, 3 oder 4 und  $R_2$  bis  $R_7$  jeweils eine  $CH_3$ -Gruppe bedeuten, wobei Hexamethyldisiloxan besonders bevorzugt wird.

Selbstverständlich kann auch in der erfindungsgemäßen Zubereitung ein Gemisch der zuvor beschriebenen Siloxane enthalten sein.

Bezüglich des in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen mindestens einen Phospholipids ist festzuhalten, daß es sich hierbei vorzugsweise um ein solches Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch handelt, das aus natürlichen Ausgangsstoffen, so insbesondere Soja, Saflor, Baumwollsaaten, Sonnenblumen und/oder Ei, isoliert ist, wobei derartige Phospholipide vorzugsweise als ölfreie Phospho-



lipide verwendet werden.

5 Besonders gute Ergebnisse bezüglich der Stabilität und der eingangs bei der erfindungsgemäßen Zubereitung beschriebenen vorteilhaften Eigenschaften, so beispielsweise dem hohen Löse- bzw. Dispergiervermögen, der sterilen Filtrierbarkeit, der leichten Kontrollmöglichkeit auf Fremdpartikel und der rückfettenden Wirkung, besitzen solche Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Zubereitung, in denen als  
10 Phospholipid mindestens ein an Phosphatidylcholin (1,2-Diacylglycero-3-Phosphatidylcholin) reiches Phospholipid vorhanden ist, wobei vorzugsweise solche Phospholipide ausgewählt werden, die mehr als 70 Gew.%, insbesondere mindestens 80 Gew.% und vorzugsweise mehr als 90 Gew.%  
15 Phosphatidylcholin, bezogen auf das Gesamtgewicht des jeweils verwendeten Phospholipids, enthalten.

Wenn bei einem derartigen, an Phosphatidylcholin reichem Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch zusätzlich noch dessen Acylreste in Position 1 und in Position 2 zu 10 bis 15  
20 Gew.% aus dem Palmitinsäurerest, zu 1,4 bis 4 Gew.% aus dem Stearinsäurerest, zu 3 bis 10 Gew.% aus dem Ölsäurerest, zu 61 bis 71 Gew.% aus dem Linolsäurerest und zu 3 bis 7 Gew.% aus dem Linolensäurerest, bezogen auf die  
25 Summe aller Acylreste in Position 1 und 2, bestehen, verleiht ein derartiges Phosphatidylcholin in Verbindung mit den zuvor beschriebenen siliciumorganischen Verbindungen der erfindungsgemäßen Zubereitung eine hohe chemische Stabilität, so daß ein unerwünschter Abbau des Wirkstoffes  
30 bzw. des Wirkstoffgemisches selbst bei einer mehrmonatigen Lagerung unter extremen Bedingungen nicht oder nur im völlig untergeordnetem Maße stattfindet.

Bei einer anderen Ausgestaltung der erfindungsgemäßen  
35 Zubereitung weist diese als Phospholipid ein hydriertes Phospholipid, vorzugsweise ein hydriertes Phosphatidylcholin, auf. Derartige hydrierte Phospholipide erleichtern desweiteren die Herstellung von transparenten Zubereitungen.

gen, so daß hier nur ein kurzes Vermischen der Inhaltsstoffe der erfindungsgemäßen Zubereitung erforderlich ist, um entsprechend steril filtrierbare und transparente Lösungen bzw. Feindispersionen des Wirkstoffes zu erstellen, die dann entsprechend, ggf. nach Sterilfiltration durch ein 0,2  $\mu$ m Filter und/oder nach zusätzlicher Sterilisation, dann auch sicher durch Injektion oder Infusion dargereicht werden können.

Das Verhältnis der siliciumorganischen Verbindung zu dem mindestens einen Phospholipid hängt allgemein insbesondere von der gewünschten Darreichungsform, der ausgewählten siliciumorganischen Verbindung, dem jeweils verwendeten Phospholipid und dem mindestens einen, in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Wirkstoff ab. Hervorragende Löse- bzw. Dispergiereigenschaften bei ausgezeichneter Stabilität lassen sich dadurch erreichen, daß die erfindungsgemäße Zubereitung die siliciumorganische Verbindung in einer Konzentration zwischen 5 Gew.% und 96 Gew.% und das mindestens eine Phospholipid in einer Konzentration zwischen 2 Gew.% und 30 Gew.%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, enthalten. Besonders geeignet ist es, wenn die erfindungsgemäße Zubereitung zwischen 20 Gew.% und 85 Gew.% der siliciumorganischen Verbindung und zwischen 5 Gew.% und 20 Gew.% des mindestens einen Phospholipids enthält.

Durch Variation und Abstimmung der zuvor beschriebenen siliciumorganischen Verbindung und des zuvor beschriebenen mindestens einen Phospholipids in Kombination mit Wasser lassen sich auch Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitung formulieren, deren Wassergehalt zwischen 0 Gew.% und 5 Gew.% variiert und bei denen die in der Zubereitung enthaltene siliciumorganische Verbindung und das Phospholipid derart miteinander vermischt sind, daß die Zubereitung bei Kontakt mit Wasser spontan Liposome und/oder Mizellen ausbildet. Hierbei zeigte sich, daß

überraschenderweise bereits die geringe, in der Haut und insbesondere in den oberen Hautschichten natürlicherweise vorkommende Wasserkonzentration ausreicht, um auf der Hautoberfläche spontan diese Liposome und/oder Mizellen auszubilden, so daß eine derartige Weiterbildung der erfindungsgemäßen Zubereitung insbesondere für die topische Anwendung bevorzugt wird.

Vorzugsweise werden bei der zuvor beschriebenen Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Zubereitung die siliciumorganischen Verbindungen, das Phospholipid und das Wasser derart aufeinander abgestimmt, daß die sich durch Zugabe von Wasser spontan bildenden Liposome bzw. Mizellen eine mittlere Teilchengröße zwischen 50 nm und 4.000 nm, insbesondere zwischen 250 nm und 1.500 nm, aufweisen, so daß derartige Liposome bzw. Mizellen besonders geeignet sind, die in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen Wirkstoffe bei einer topischen Applikation schnell und vollständig in das Innere des menschlichen oder tierischen Körpers oder in das Innere der Pflanze zu transportieren. Hierdurch wird insbesondere auch sichergestellt, daß der jeweilige Wirkstoff schnell und zerstörungsfrei dort hingelangt, wo er die diesbezügliche kosmetische bzw. pharmazeutische Wirksamkeit zeigen soll.

Abhängig von der jeweiligen Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung und deren Darreichungsform weist die erfindungsgemäße Zubereitung neben der mindestens einen siliciumorganischen Verbindung der eingangs beschriebenen Art und dem Phospholipid ggf. desweiteren Wasser, Alkohol, Antioxidantien, nicht phospholipidische Emulgatoren, pharmazeutische Wirkstoffe, kosmetische Wirkstoffe und/oder weitere Hilfsstoffe, wie beispielsweise Gelbildner, Verdickungsmittel, Duftstoffe, Konservierungsmittel o.dgl., auf.

Insbesondere variiert bei der erfindungsgemäßen Zubereitung die Konzentration des mindestens einen pharmazeuti-

5       schen Wirkstoffes und/oder des mindestens einen kosmetischen Wirkstoffes in der Zubereitung zwischen 0,001 Gew.% und 30 Gew.%, vorzugsweise zwischen 0,1 Gew.% und 15 Gew.%, jeweils bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung.

10       Eine besonders geeignete Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung, die vorzugsweise für die topische Applikation verwendet wird, sieht vor, daß die Zubereitung desweiteren mindestens einen Alkohol, insbesondere Ethanol, Propanol-1 und/oder Propanol-2, enthält, wobei die Konzentration des mindestens einen Alkohols maximal 14 Gew.% beträgt und vorzugsweise zwischen 0,1 Gew.% und 8,5 Gew.% variiert, jeweils bezogen auf die anwendungsfertige  
15       Zubereitung. Diese Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Zubereitung weist aufgrund des Alkoholgehaltes den zusätzlichen Vorteil auf, daß diese Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung von vornherein schon steril ist, so daß die Anwendung von zusätzlichen Konservierungsmitteln entfallen kann. Außerdem konnte überraschend festgestellt werden, daß selbst bei hoher Empfindlichkeit des jeweiligen Anwenders gegenüber Alkohol keine Hautirritationen auftraten, sofern die Alkoholkonzentration in der erfindungsgemäßen Zubereitung auf maximal 14 Gew.% be-  
20       grenzt wird. Dies wird darauf zurückgeführt, daß die erfindungsgemäße Zubereitung als wesentliche Inhaltsstoffe die Kombination von siliciumorganischer Verbindung mit Phospholipid enthält, so daß durch diese hautheilende und hautschonende Kombination die negativen Hauteinflüsse des  
25       Alkohols ausgeschlossen werden. Selbst wenn man eine derartige Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Zubereitung auf hochentzündliche Hautbereich topisch oder auf hochentzündliche Schleimhautbereiche aufträgt, konnten keine negativen Nebeneffekte, wie beispielsweise ein unangenehmes und  
30       schmerzhaftes Brennen, festgestellt werden.  
35

      Bezüglich des in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen mindestens einen Wirkstoffs ist festzuhalten, daß

sich zunächst die Auswahl des Wirkstoffes danach richtet, ob die erfindungsgemäße Zubereitung beim Menschen, beim Tier oder bei der Pflanze angewendet werden soll.

5 Für die menschliche Anwendung oder für die Anwendung beim Tier weist die erfindungsgemäße Zubereitung insbesondere einen solchen pharmazeutischen Wirkstoff auf, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die Lokalanästhetika, Antiallergika, Dermatika, Wirkstoffe gegen grippale Infekte und Erkältungskrankheiten, Wirkstoffe zur Behandlung von Neuropathien, Wirkstoffe zur Behandlung von Durchblutungsstörungen, Chemotherapeutika, Chinin, Antimykotika, Antibiotika, Thalidomid, Analgetika, Nicht-steroidale Antirheumatika, Leukotriene, Leukotrienhemmer, Antiandrogene, 10 Kortikoide, Opiatrezeptor-Antagonisten, Blutgerinnung hemmende Stoffe, Thrombozytenaggregationshemmer, Histaminantagonisten, regulatorisch und enzymatisch wirkende Peptide und Proteine, Nukleinsäuren und Oligopeptide, Antidiabetika, Prostaglandine, 20 Prostaglandinsynthesehemmer, Antiviral wirkende oder virostatisch wirkende Substanzen, Antimikrobiell-wirkende Substanzen, Wirkstoffe gegen Prionen, Immunsuppressiva, Hormone, Wirkstoffe zur Behandlung von Wunden und insbesondere chronischen Wunden, Vitamine, Pflanzenextrakte oder 25 Auszüge aus Pflanzenextrakten, Psychopharmaka, den Schlaf beeinflussende Wirkstoffe, Analeptika, Allgemeinanästhetika, Muskelrelaxantien, Antiepileptika, Antiparkinsonmittel, Antiemetika, Ganglionär angreifende Substanzen, am Sympathikus angreifende Substanzen, am Parasymphatikus angreifende Substanzen, Calciumantagonisten, Herz-/Kreislaufmittel, Antiasthmatica, Antitussiva, Expektorantien, Hepatika, Diuretika, Choleretika, Desinfektionsmittel, Spurenelemente, Antiinfektiva, Zytostatika, Antimetaboliten, Hormonantagonisten, Immunmodulatoren und/oder Wirkstoffe gegen innere oder äußere Parasiten 35 umfaßt.

Wird hingegen die erfindungsgemäße Zubereitung im

Pflanzenbereich verwendet, so ist bei dieser speziellen Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Zubereitung als Wirkstoff ein Fungizid, ein Insektizid, ein Herbizid und/oder ein über Blatt- und/oder oberirdischen Pflanzenteilen aufnehmbares Düngemittel vorhanden.

Wie bereits zuvor wiederholt herausgestellt wurde, wird die erfindungsgemäße Zubereitung vorzugsweise auch topisch appliziert, wobei hierfür alle möglichen topischen Applikationsdarreichungsformen, so zum Beispiel eine topische Applikation als Gel, als Creme, als Spray, als Puder oder als Pflaster, denkbar sind.

Insbesondere weist die erfindungsgemäße Zubereitung für die topische Applikation eine flüssige bis pastöse Viskosität auf, wobei die Viskosität der Zubereitung vorzugsweise zwischen 0,4 cSt und 10.000 cSt, insbesondere zwischen 0,6 cSt und 1.500 cSt, variiert. Die in der vorliegenden Anmeldung verwendeten Viskositätsangaben werden alle bei 25 °C bestimmt. Diese flüssige bis pastöse Darreichungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung läßt sich einerseits sehr leicht auftragen und zieht andererseits sehr schnell ins Körperinnere ein, wodurch die Handhabung und die Effektivität der erfindungsgemäßen Zubereitung sichergestellt wird.

Insbesondere wird bei der zuvor beschriebenen topischen Applikation der erfindungsgemäßen Zubereitung die mindestens eine siliciumorganische Verbindung und das mindestens eine Phospholipid sowie ggf. ein Lösungsmittel, vorzugsweise ein Alkohol, bezüglich ihrer Massenverhältnisse derart aufeinander abgestimmt, daß nach Auftragen der Zubereitung auf die menschliche bzw. tierische Haut in einer Konzentration zwischen 0,05 g und 0,3 g, jeweils pro 100 cm<sup>2</sup> Haut, die so aufgetragene Zubereitung innerhalb einer Zeit von 1 Sekunde bis 60 Sekunden, vorzugsweise innerhalb einer Zeit von 3 Sekunden bis 20 Sekunden, keine sichtbaren Rückstände mehr auf der Haut verbleiben. Hierdurch

5 wird dann verhindert, daß eine Beschmutzung der Kleidung und/oder ein unerwünschtes Abreiben bzw. Abstreifen der so topisch aufgetragenen Zubereitung herbeigeführt wird, wodurch eine leichte und reproduzierbare Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung sichergestellt wird.

10 Zusätzlich zu den zuvor genannten Wirkstoffen oder anstelle der zuvor genannten Wirkstoffe weist eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung mindestens ein Vitamin und insbesondere Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A und/oder Pro-Vitamin A auf, wobei diese Vitamine wahlweise als pharmazeutische und/oder kosmetische Wirkstoffe aufzufassen sind.

15 Wie bereits vorstehend wiederholt dargelegt ist, kann die erfindungsgemäße Zubereitung neben der topischen Applikation auch in jeder anderen Darreichungsform aufgemacht sein, wobei eine Gabe der erfindungsgemäßen Zubereitung als Kapsel, Tablette, Zäpfchen, Pflaster, Spray, Nebel, 20 Gel, Puder und/oder Creme erfolgen kann. Neben diesen speziellen Darreichungsformen und/oder der besonders bevorzugten topischen Anwendung kann die erfindungsgemäße Zubereitung ebenso gut buccal, nasal, oral, anal, per Injektion und/oder Infusion dargereicht werden.

25 Vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Zubereitung sind in den Unteransprüchen angegeben.

30 Bezüglich des im vorliegenden Text verwendeten Begriffs Wasser ist festzuhalten, daß dieser Begriff Wasser nicht nur Wasser selbst, d.h. destilliertes und/oder entionisiertes Wasser, sondern auch alle übrigen wäßrigen Systeme, so insbesondere Salz- oder Pufferlösungen, vorzugsweise Phosphat-, Citrat- und/oder Acetatpuffer, abdeckt. 35

Alkohol im Sinne der vorliegenden Beschreibung deckt alle aliphatischen Alkohole mit einer Kohlenstoffkettenlänge

von 1 bis 30 sowie mit 1 bis 10 Hydroxyl-Gruppen ab, vorzugsweise jedoch die niedermolekularen einwertigen C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkohole sowie die entsprechenden zweiwertigen Glykole.

- 5 Die erfindungsgemäße Zubereitung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen im Detail näher erläutert.

#### Ausführungsbeispiel 1

sprühbare Gelformulierung mit dem Wirkstoff Clotrimazol

10

Es wurde eine sprühbare Gelformulierung hergestellt, die die folgenden Inhaltsstoffe aufwies:

	Clotrimazol	1 Gew.%
15	Propanol-2	8 Gew.%
	Hexamethyldisiloxan	78,8 Gew.%
	Phospholipid	10 Gew.%
	(75 Gew.% Phosphatidylcholin, 25 Gew.% Ethanol)	
	Pfefferminzöl	0,2 Gew.%
20	1,2-Propanidol	2 Gew.%

Zur Herstellung dieser Formulierung wurde der zuvor genannte kosmetische Wirkstoff vorgelegt und in dem Phospholipid, das 75 Gew.% Phosphatidylcholin und 25 Gew.% Ethanol aufwies, unter Zusatz etwa der Hälfte des zuvor ausgewiesenen Hexamethyldisiloxan unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst. Nachdem eine klare Lösung resultierte, wurde unter Rühren bei Raumtemperatur die verbleibende Teilmenge Hexamethyldisiloxan zugesetzt.

30

Die so hergestellte sprühbare Formulierung, die gute Gel- und Filmbildungseigenschaften besaß und darüber hinaus noch stark benetzend war, wurde mit 2 Sprühstößen (jeweils 0,2 ml aus einem mechanischem Sprühsystem, Braunglasflasche verschlossen mit Mistette MARK II Sprühkopf) auf den Handrücken aus 20 cm Entfernung aufgetragen. Es bildete sich hierbei ein gleichmäßig verteilter homogener Film aus, der innerhalb von 60 Sekunden komplett ohne Hin-

35



terlassen eines Rückstandes in die Haut eingezogen bzw. verdunstet war.

5 Zur Bestimmung der Stabilität wurde der Wirkstoffgehalt direkt nach der Herstellung gemessen. Nach einer Lagerung von 60 Tagen bei 40 °C und einer Lagerung von 120 Tagen, ebenfalls bei 40 °C, konnte kein Verlust an Wirkstoff festgestellt werden. Auch konnte das Hauptabbauprodukt des Clotrimazols, d.h. das Carbinol, nach entsprechender Lage-  
10 rung nicht detektiert werden.

Desweiteren wurden Lagerungsversuche durchgeführt, wobei jeweils eine Probe der zuvor genannten Sprühformulierung drei Monate bei 4 °C, drei Monate bei 25 °C und drei Mo-  
15 nate bei 40 °C gelagert wurde. Bei keiner der gelagerten Proben trat eine Phasentrennung oder eine Kristallbildung auf. Alle gelagerten Proben waren, wie die Ausgangsprobe, dünnflüssig, leicht gelb gefärbt, transparent und sprüh-  
20 bar.

Die vorstehend beschriebene Sprühformulierung war darüber hinaus auf Fremdpartikel kontrollierbar, ließ sich steril filtrieren (0,2 µm Filter) und konnte durch einfaches Rüh-  
25 ren ohne Homogenisieren und ohne zusätzliche Temperaturerhöhung bzw. Druckänderungen hergestellt werden.

Zum Nachweis der pharmazeutischen Anwendung der antimyko-  
tischen Sprühformulierung, die eine hohe Wirksamkeit bei allen Hautmykosen, so insbesondere bei Fußpilz, bei Vagi-  
30 nalmykosen und/oder Nagelmykosen, aufweist, die durch eine äußerliche Behandlung zugänglich sind, wurde die zuvor be-  
schriebene und nach Ausführungsbeispiel 1 hergestellte Sprühformulierung im Vergleich zu einem herkömmlichen Han-  
delsprodukt, das ebenfalls 1 Gew.% Clotrimazol als Wirk-  
35 stoff in einer Formulierung, die zu mehr als 50 % aus Iso-  
propanol zusammengesetzt war und ferner Macrogol 400 sowie Propylenglykol enthielt, bei 46 gesunden Probanden  
(zweimal 23 Probanden pro Gruppe) eine verblindete Ver-

träglichkeitsstudie (dreimal täglich drei Sprühstöße à 0,2 ml auf ca. 100 cm<sup>2</sup> Haut im Bauchbereich) über einen Behandlungszeitraum von 10 Tagen durchgeführt.

5 Als Ergebnis dieser Studie ist festzuhalten, daß bei keinem der Probanden, die mit der Sprühformulierung gemäß Ausführungsbeispiel 1 behandelt wurden, eine Hautreaktion feststellbar war. Auch trat keine Austrocknung oder Unverträglichkeit im besprühten Bereich auf.

10

Sechs der Probanden, die mit dem herkömmlichen Produkt behandelt wurden, zeigten im behandelten Bereich der Bauchhaut im Vergleich zu der benachbarten unbehandelten Haut deutlich erkennbare Austrocknungen. Drei Probanden  
15 davon wiesen zusätzlich zur Hautaustrocknung noch Hautirritationen in Form von Hautrötungen und Pustelbildungen auf.

#### Ausführungsbeispiel 2

20

Es wurden vier unterschiedliche, topisch applizierbare Formulierungen des Wirkstoffes Acetylsalicylsäure erstellt, wobei hier zur Herstellung dieser Formulierungen so vorgegangen wurde, wie dies vorstehend bei Ausführungsbeispiel 1 beschrieben ist. Die diesbezüglichen Formulierungen wiesen folgende Inhaltsstoffe auf:

25

##### **Formulierung A**

	Acetylsalicylsäure	12,1 Gew. %
30	Phospholipid	28,2 Gew. %
	Isopropanol	38,1 Gew. %
	Hexamethyldisiloxan	21,6 Gew. %

##### **Formulierung B**

35	Acetylsalicylsäure	6,95 Gew. %
	Phospholipid	16,2 Gew. %
	Isopropanol	22,2 Gew. %
	Octamethylcyclotetrasiloxan	54,65 Gew. %

**Formulierung C**

	Acetylsalicylsäure	5,2 Gew.%
	Phospholipid	12,1 Gew.%
5	Isopropanol	16,6 Gew.%
	Hexamethyldisiloxan	66,1 Gew.%

**Formulierung D**

	Acetylsalicylsäure	3 Gew.%
10	Phospholipid	7,2 Gew.%
	Isopropanol	9,8 Gew.%
	Hexamethyldisiloxan	80 Gew.%

15 In den zuvor genannten Formulierungen A bis D wurde als Phospholipid eine Lösung von 75 Gew.% Phosphatidylcholin in 25 Gew.% Ethanol verwendet.

20 Die zuvor beschriebenen Formulierungen A bis B dienen zur topischen und lokalen epikutanen Anwendung, insbesondere im Bereich der Schmerzbekämpfung (Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Rheuma) und zur Blutverdünnung. Diese Formulierungen waren auch nach einer Lagerung von über drei Monaten bei einer Lagertemperatur von 40 °C stabil.

25 Ausführungsbeispiel 3

30 Es wurde eine sprühbare und gelbildende Zubereitung zur Behandlung bei Sport- bzw. Unfallverletzungen, Weichteilrheumatismus, bei Schmerzen des Bewegungsapparates an Gelenken, Muskeln und/oder Sehnen, die durch unterschiedliche Unfälle, Überlastungen oder sonstigen Erkrankungen ausgelöst werden, aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

	S-(+)-Flurbiprofen	0,35 Gew.%
35	Hexamethyldisiloxan	60,95 Gew.%
	Phospholipid	38,7 Gew.%

Ausführungsbeispiel 4

Es wurde eine Zubereitung zur Abfüllung in Hartgelatine-  
kapseln zur systemischen Behandlung von sogenannten bana-  
5 len Schmerzen (Kopf-, Gliederschmerzen, menstruationsbe-  
dingter Schmerzen), postoperativen Schmerzen sowie Schmer-  
zen bedingt durch Erkrankungen aus dem rheumatischen For-  
menkreis aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

10	S-(+)-Flurbiprofen	0,35 Gew.%
	Hexamethyldisiloxan	19,65 Gew.%
	Phospholipid	80 Gew.%

Die zuvor genannte Zubereitung wurde in Hartge-  
15 latine-kapseln (Größe 1) mit 450 µl der aufgeführten Formu-  
lierung befüllt.

Ausführungsbeispiel 5

20 Es wurde eine Zubereitung zur Abfüllung in Hartgelatine-  
kapseln zur systemischen Behandlung von sogenannten bana-  
len Schmerzen (Kopf-, Gliederschmerzen, menstruationsbe-  
dingter Schmerzen), postoperativen Schmerzen sowie Schmer-  
zen bedingt durch Erkrankungen aus dem rheumatischen For-  
25 menkreis aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

	Dexibuprofen	9,1 Gew.%
	Hexamethyldisiloxan	21,2 Gew.%
	Phospholipid	69,7 Gew.%

30

Die zuvor genannte Zubereitung wurde in Hartgelatine-  
kapseln (Größe 1) mit 450 µl der aufgeführten Formulierung  
befüllt.

35

Ausführungsbeispiel 6

Es wurde eine Zubereitung zur Abfüllung in Hartgelatine-  
kapseln zur systemischen Behandlung von sogenannten bana-

len Schmerzen (Kopf-, Gliederschmerzen, menstruationsbedingter Schmerzen), postoperativen Schmerzen sowie Schmerzen bedingt durch Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

5

Dexibuprofen	15 Gew.%
Hexamethyldisiloxan	35 Gew.%
Phospholipid	50 Gew.%

10 Die zuvor genannte Zubereitung wurde in Hartgelatine kapseln (Größe 1) mit 450 µl der aufgeführten Formulierung befüllt.

15 Das in den Beispielen 4 bis 6 verwendete Phospholipid enthielt 76 ± 3 Gew.% Phosphatidylcholin, 3 ± 3 Gew.% Lysophosphatidylcholin, bis 8 Gew.% Phosphatidsäure, bis 4 Gew.% Phosphatidylethanolamin und maximal 9 Gew.% sonstiger phospholipidische und nicht-phospholipidische Bestandteile, wie insbesondere Öle, Fette und/oder Triglyceride.

20

#### Ausführungsbeispiel 7

Es wurde eine flüssige Zubereitung zur Behandlung von Ekzemen, wie insbesondere endogene, toxisch-degenerative und  
 25 seborr. Ekzeme, allerg. Kontaktekzeme, Stauungsekzeme, entzündliche und allerg. Hauterkrankungen, Psoriasis, Sonnenbrand, Alopecia Areata aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

30	Hydrocortison rein	0,1 Gew.%
	Hexamethyldisiloxan	27,5 Gew.%
	Propanol-2 reinst	5 Gew.%
	Phospholipid	10,4 Gew.%
	Emulsifier 10	2 Gew.%
35	(Handelsprodukt der Firma Dow Corning)	
	Wasser reinst	45 Gew.%
	Phosphatpuffer-2,	10 Gew.%
	pH 4,8, 10-fach	

Die zuvor genannte wäßrige Zubereitung wird zwei- bis dreimal täglich mit ein bis zwei Sprühstößen (jeweils 0,2 ml) auf die erkrankte Hautfläche von 100 cm<sup>2</sup> topisch, epikutan aufgetragen bzw. aufgesprüht.

#### Ausführungsbeispiel 8

Es wurde eine flüssige Zubereitung zur Behandlung von Ekzemen, wie insbesondere endogene, toxisch-degenerative und seborr. Ekzeme, allerg. Kontaktekzeme, Stauungsekzeme, entzündliche und allerg. Hauterkrankungen, Psoriasis, Sonnenbrand, Alopezia Areata aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

15	Hydrocortison rein	0,1 Gew.%
	Hexamethyldisiloxan	65,4 Gew.%
	Propanol-2 reinst	5 Gew.%
	Phospholipid	8 Gew.%
20	Silmogen Carrier	21,3 Gew.%
	(Handelsprodukt der Firma Dow Corning)	
	Pfefferminzöl	0,15 Gew.%

Die zuvor genannte wasserfreie sprühbare Zubereitung bildete beim Auftreffen auf die Haut spontan Liposome aus, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 194 nm lag.

#### Ausführungsbeispiel 9

Es wurde eine flüssige Zubereitung zur Behandlung von Ekzemen, wie insbesondere endogene, toxisch-degenerative und seborr. Ekzeme, allerg. Kontaktekzeme, Stauungsekzeme, entzündliche und allerg. Hauterkrankungen, Psoriasis, Sonnenbrand, Alopezia Areata aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

	Hydrocortison rein	0,1 Gew.%
	Hexamethyldisiloxan	86,7 Gew.%

22

Propanol-2 reinst	5 Gew. %
Phospholipid	8 Gew. %
Pfefferminzöl	0,2 Gew. %

- 5 Die zuvor genannte wasserfreie sprühbare Zubereitung bildete beim Auftreffen auf die Haut spontan Liposome aus, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 205 nm lag.

#### Ausführungsbeispiel 10

10

- Es wurde eine flüssige, sprühbare Zubereitung zur Behandlung von Dermatomykosen, verursacht durch Dermatophyten, Hefen (z.B. Candida-Arten), Schimmelpilze und andere Pilze, mit entzündlichen bzw. ekzematösen Hauterscheinungen und/oder Juckreiz aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

Clotrimazol	0,8 Gew. %
Propanol-2	11,2 Gew. %
20 Hexamethyldisiloxan	77,8 Gew. %
Phospholipid	10 Gew. %
Pfefferminzöl	0,2 Gew. %

- 25 Die zuvor genannte wasserfreie sprühbare Zubereitung bildete beim Auftreffen auf die Haut spontan Liposome aus, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 170 nm lag.

#### Ausführungsbeispiel 11

- 30 Es wurde eine flüssige, sprühbare Zubereitung zur Behandlung bei Sport- bzw. Unfallverletzungen, Weichteilrheumatismus, bei Schmerzen des Bewegungsapparates an Gelenken, Muskeln und/oder Sehnen, die durch unterschiedliche Unfälle, Überlastungen oder sonstigen Erkrankungen ausgelöst werden, aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

Dexibuprofen	8,3 Gew. %
Propanol-2	9 Gew. %

Hexamethyldisiloxan	70,2 Gew. %
Phospholipid	12,3 Gew. %
Pfefferminzöl	0,2 Gew. %

- 5 Die zuvor genannte wasserfreie sprühbare Zubereitung bildete beim Auftreffen auf die Haut spontan Liposome aus, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 105 nm lag.

#### Ausführungsbeispiel 12

10

- Es wurde eine flüssige, sprühbare Zubereitung zur Behandlung bei Sport- bzw. Unfallverletzungen, Weichteilrheumatismus, bei Schmerzen des Bewegungsapparates an Gelenken, Muskeln und/oder Sehnen, die durch unterschiedliche Unfälle, Überlastungen oder sonstigen Erkrankungen ausgelöst werden, aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

Ibuprofen	8,3 Gew. %
Propanol-2	9 Gew. %
20 Hexamethyldisiloxan	70,2 Gew. %
Phospholipid	12,3 Gew. %
Pfefferminzöl	0,2 Gew. %

- 25 Die zuvor genannte wasserfreie sprühbare Zubereitung bildete beim Auftreffen auf die Haut spontan Liposome aus, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 135 nm lag.

#### Ausführungsbeispiel 13

- 30 Es wurde eine flüssige, sprühbare Zubereitung zur Behandlung von endogenem Ekzem (atopische Dermatitis, Neurodermitis), degenerativem dyshidrotischem vulgärem Ekzem, Kontaktekzem, Neurodermitis aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

35

Prednisolon	0,1 Gew. %
Propanol-2	5 Gew. %
Hexamethyldisiloxan	86,7 Gew. %



Phospholipid	8 Gew.%
Pfefferminzöl	0,2 Gew.%

5 Die zuvor genannte wasserfreie sprühbare Zubereitung bildete beim Auftreffen auf die Haut spontan Liposome aus, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 400 nm lag.

#### Ausführungsbeispiel 14

10 Es wurde eine flüssige, sprühbare Zubereitung zur Behandlung von akuten und chronischen Ekzemen, atopischen Ekzemen (Neurodermitis), Psoriasis, Verbrennungen 1. Grades aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

15	Prednicarbat	0,1 Gew.%
	Propanol-2	5 Gew.%
	Hexamethyldisiloxan	86,7 Gew.%
	Phospholipid	8 Gew.%
	Pfefferminzöl	0,2 Gew.%

20 Die zuvor genannte wasserfreie sprühbare Zubereitung bildete beim Auftreffen auf die Haut spontan Liposome aus, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 295 nm lag.

#### 25 Ausführungsbeispiel 15

Es wurde eine flüssige, sprühbare Zubereitung zur Behandlung von akuten und chronischen Ekzemen, atopischen Ekzemen (Neurodermitis), Psoriasis, Verbrennungen 1. Grades  
30 aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

	Prednicarbat	0,1 Gew.%
	Propanol-2	5 Gew.%
	Octamethylcyclotetrasiloxan	74,7 Gew.%
35	Phospholipid	20 Gew.%
	Pfefferminzöl	0,2 Gew.%

Die zuvor genannte wasserfreie sprühbare Zubereitung bil-

dete beim Auftreffen auf die Haut spontan Liposome aus, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 412 nm lag.

#### Ausführungsbeispiel 16

5

Es wurde eine flüssige, sprühbare Zubereitung zur Behandlung bei Sport- bzw. Unfallverletzungen, Weichteilrheumatismus, bei Schmerzen des Bewegungsapparates an Gelenken, Muskeln und/oder Sehnen, die durch unterschiedliche Unfälle, Überlastungen oder sonstigen Erkrankungen ausgelöst werden, aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

	Diclofenac	5 Gew. %
	Propanol-2	9 Gew. %
15	Hexamethyldisiloxan	72,5 Gew. %
	Phospholipid	13,3 Gew. %
	Pfefferminzöl	0,2 Gew. %

Die zuvor genannte wasserfreie sprühbare Zubereitung bildete beim Auftreffen auf die Haut spontan Liposome aus, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 50 bis 400 nm lag.

#### Ausführungsbeispiel 17

25

Es wurde eine flüssige, sprühbare Zubereitung zur Behandlung von Pilzerkrankungen aus folgenden Inhaltsstoffen erstellt:

30	Clotrimazol	1 Gew. %
	Propanol-2	11 Gew. %
	Hexamethyldisiloxan	79,8 Gew. %
	Phospholipid	8 Gew. %
	Pfefferminzöl	0,2 Gew. %

35

Die zuvor genannte wasserfreie sprühbare Zubereitung bildete beim Auftreffen auf die Haut spontan Liposome aus, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von 230 nm lag.

5 Von dieser Zubereitung gemäß Ausführungsbeispiel 17 wurde die Lagerstabilität gemessen. Nach einer extremen Lagerung von sechs Monaten bei 40 °C konnte der Clotrimazol-Gehalt der so gelagerten Zubereitung mit 99,9 %, bezogen auf die eingesetzte Ausgangskonzentration, festgestellt werden, so daß nur 0,1 % des ursprünglich eingesetzten Wirkstoffes zu Carbinol abgebaut wurde.

10 Das in den Beispielen 1 bis 3 sowie 7 bis 12 jeweils eingesetzten Phospholipide wiesen 25 Gew.% Ethanol und 75 Gew.% Phospholipid auf, das 76 ± 3 Gew.% Phosphatidylcholin, 3 ± 3 Gew.% Lysophosphatidylcholin, bis 8 Gew.% Phosphatidsäure, bis 4 Gew.% Phosphatidylethanolamin und  
15 maximal 9 Gew.% sonstiger phospholipidische und nicht-phospholipidische Bestandteile, wie insbesondere Öle, Fette und/oder Triglyceride, enthielt.

Das in den Beispielen 13 und 14 jeweils eingesetzte  
20 Phospholipid wies 15 Gew.% Isopropanol und 85 Gew.% Phospholipid auf, das 76 ± 3 Gew.% Phosphatidylcholin, 3 ± 3 Gew.% Lysophosphatidylcholin, bis 8 Gew.% Phosphatidsäure, bis 4 Gew.% Phosphatidylethanolamin und maximal 9 Gew.% sonstiger phospholipidische und nicht-phospholipidische Bestandteile, wie insbesondere Öle, Fette und/oder  
25 Triglyceride, enthielt.

Das in den Beispielen 15 bis 17 jeweils eingesetzte  
30 Phospholipid wies 10 Gew.% Ethanol und 90 Gew.% Phospholipid auf, das 45 ± 5 Gew.% Phosphatidylcholin, 15 ± 3 Gew.% Phosphatidylethanolamin, 25 ± 4 Gew.% Phosphatidyl-inositol und maximal 15 Gew.% sonstiger phospholipidische und nicht-phospholipidische Bestandteile, wie insbesondere Öle, Fette und/oder Triglyceride, enthielt.

35

Zur Herstellung der in dem Beispiel 10 beschriebenen Zubereitungen wurde so vorgegangen, wie dies beim Ausführungsbeispiel 1 vorstehend dargelegt ist.

Um die in den Ausführungsbeispielen 2 bis 9 und 11 bis 17 beschriebenen Zubereitungen zu erstellen, wurde der jeweilige Wirkstoff vorgelegt und in einer Phase, die das Phospholipid sowie ggf. die weiteren Hilfsstoffe (Alkohol, Emulgator, Aromen etc.) enthielt, bei Raumtemperatur unter Rühren gelöst. Nachdem eine vollständige und transparente Lösung erstellt war, erfolgte der Zusatz des Siloxans unter weiterem Rühren bei Raumtemperatur.

10

Um die in den Ausführungsbeispielen 1 und 10 beschriebenen Zubereitung zu erstellen, wurde der jeweilige Wirkstoff vorgelegt und in einer Phase, die das Phospholipid, ggf. die weiteren Hilfsstoffe (Alkohol, Emulgator, Aromen etc.) und zwischen 10 Gew.% und 40 Gew.% der jeweiligen Gesamtmenge des eingesetzten Siloxans enthielt, bei Raumtemperatur unter Rühren gelöst. Nachdem eine vollständige und transparente Lösung erstellt war, erfolgte der Zusatz der Restmenge des Siloxans unter weiterem Rühren bei Raumtemperatur.

20

5

## Patentansprüche

1. Pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur Anwendung beim Menschen, beim Tier oder bei Pflanzen mit mindestens einem pharmazeutischen und/oder kosmetischen Wirkstoff sowie mit mindestens einer siliciumorganischen Verbindung auf der Basis eines oligomeren und/oder polymeren Diorganosiloxanes, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung desweiteren mindestens ein Phospholipid enthält.

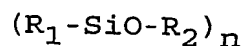
15

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine solche siliciumorganische Verbindung aufweist, deren Dampfdruck zwischen 1 kPa und 7 kPa, vorzugsweise zwischen 3,5 kPa und 5,7 kPa, und deren Siedepunkt zwischen 15 °C und 150 °C variiert.

20

3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als siliciumorganische Verbindung eine cyclische oligomere Siloxan-Verbindung der allgemeinen Formel I

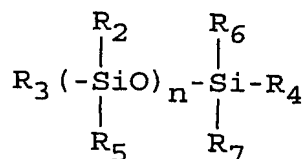
25



Formel I

und/oder eine lineare Siloxan-Verbindung der allgemeinen Formel II

30



Formel II

35

aufweist, wobei in beiden Formeln I und II

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und/oder  $R_7$  jeweils gleich oder verschieden sind und eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, vorzugsweise

eine gesättigte  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, und/oder  
 $R_3$  und/oder  $R_4$ ,  $R_6$  und/oder  $R_7$  gleich oder verschieden  
sind und Wasserstoff und/oder eine Hydroxygruppe und  
n eine ganze Zahl zwischen 0 und 30, vorzugsweise zwischen  
5 0 und 8, bedeuten.

4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Zubereitung als siliciumorganische Verbindung das  
cyclische Tetramer der allgemeinen Formel I, wobei in For-  
10 mel I n gleich 4 und  $R_1$  und  $R_2$  jeweils eine  $CH_3$ -Gruppe be-  
deuten,

das cyclische Pentamer der allgemeinen Formel I, wobei in  
Formel I n gleich 5 und  $R_1$  und  $R_2$  jeweils eine  $CH_3$ -Gruppe  
bedeuten, und/oder  
15 ein lineares Siloxan der allgemeinen Formel II aufweist,  
wobei in Formel II n gleich 2, 3 oder 4 und  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  
 $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  jeweils eine  $CH_3$ -Gruppe bedeuten.

5. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,  
20 daß die Zubereitung als siliciumorganische Verbindung  
Hexamethyldisiloxan enthält.

6. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, da-  
durch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Phospholipid  
25 ein aus natürlichen Ausgangsstoffen isoliertes Phospho-  
lipid aufweist.

7. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, da-  
durch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Phospholipid  
30 mindestens ein an Phosphatidylcholin reiches Phospholipid  
aufweist, und vorzugsweise ein solches Phospholipid ent-  
hält, das mehr als 70 Gew.% Phosphatidylcholin besitzt.

8. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,  
35 daß das Phospholipid mindestens 80 Gew.% und vorzugsweise  
mehr als 90 Gew.% Phosphatidylcholin enthält.

9. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, da-

durch gekennzeichnet, daß das Phospholipid ein hydriertes Phospholipid, vorzugsweise ein hydriertes Phosphatidylcholin, ist.

5 10. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung die siliciumorganische Verbindung in einer Konzentration zwischen 5 Gew.% und 96 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, und das mindestens eine Phospholipid in einer  
10 Konzentration zwischen 2 Gew.% und 30 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, aufweist.

11. Zubereitung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung zwischen 20 Gew.% und 85 Gew.% der  
15 siliciumorganischen Verbindung und zwischen 5 Gew.% und 20 Gew.% des mindestens einen Phospholipids enthält.

12. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung zwischen 0  
20 Gew.% und 5 Gew.% Wasser aufweist und daß die in der Zubereitung enthaltene siliciumorganische Verbindung und das Phospholipid derart miteinander vermischt sind, daß die Zubereitung bei Kontakt mit Wasser spontan Liposome und/oder Mizellen ausbildet.

25 13. Zubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die durch Zugabe von Wasser sich spontan bildenden Liposome bzw. Mizellen eine mittlere Teilchengröße zwischen 50 nm und 4.000 nm, insbesondere zwischen 250 nm und  
30 1.500 nm, aufweisen.

14. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung neben der mindestens einen siliciumorganischen Verbindung und dem mindestens einen Phospholipid desweiteren Wasser, Alkohol,  
35 Antioxidantien, nicht phospholipidische Emulgatoren, pharmazeutische Wirkstoffe, kosmetische Wirkstoffe und/oder weitere Hilfsstoffe aufweist.

15. Zubereitung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoffes und/oder des mindestens einen kosmetischen Wirkstoffes in der Zubereitung zwischen 0,001 Gew.% und 30 Gew.%, insbesondere zwischen 0,1 Gew.% und 15 Gew.%, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, variiert.

10 16. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung desweiteren mindestens einen Alkohol enthält, wobei die Konzentration des mindestens einen Alkohols maximal 14 Gew.% beträgt und vorzugsweise zwischen 0,1 Gew.% und 8,5 Gew.% variiert, 15 jeweils bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung.

17. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung zur Anwendung beim Menschen oder Tier mindestens einen kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoff aufweist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die Lokalanästhetika, Antiallergika, Dermatika, Wirkstoffe gegen grippale Infekte und Erkältungskrankheiten, Wirkstoffe zur Behandlung von Neuropathien, Wirkstoffe zur Behandlung von Durchblutungsstörungen, Chemotherapeutika, Chinin, Antimykotika, Antibiotika, Thalidomid, Analgetika, Nicht-steroidale Antirheumatika, Leukotriene, Leukotrienhemmer, Antiandrogene, Kortikoide, Opiatrezeptor-Antagonisten, Blutgerinnung hemmende Stoffe, Thrombozytenaggregationshemmer, 20 Histaminantagonisten, regulatorisch und enzymatisch wirkende Peptide und Proteine, Nukleinsäuren und Oligopeptide, Antidiabetika, Prostaglandine, Prostaglandinsynthesehemmer, Antiviral wirkende oder virostatisch wirkende Substanzen, Antimikrobiell-wirkende Substanzen, Wirkstoffe gegen Prione, Immunsuppressiva, Hormone, Wirkstoffe zur Behandlung von Wunden und insbesondere chronischen Wunden, Vitamine, Pflanzenextrakte oder Auszüge aus Pflanzenextrakten, Psychopharmaka, den Schlaf beeinflussende Wirk-

25  
30  
35



- stoffe, Analeptika, Allgemeinanästhetika, Muskelrelaxantien, Antiepileptika, Antiparkinsonmittel, Antiemetika, Ganglionär angreifende Substanzen, am Sympathikus angreifende Substanzen, am Parasymphatikus angreifende Substanzen, Calciumantagonisten, Herz-/Kreislaufmittel, Antiasthmatica, Antitussiva, Expektorantien, Hepatika, Diuretika, Choleretika, Desinfektionsmittel, Spurenelemente, Antiinfaktiva, Zytostatika, Antimetaboliten, Hormonantagonisten und/oder Immunmodulatoren umfaßt.
18. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung zur Anwendung bei Pflanzen als Wirkstoff ein Fungizid, ein Insektizid, ein Herbizid und/oder ein über Blatt- und/oder oberirdischen Pflanzenteilen aufnehmbares Düngemittel aufweist.
19. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine flüssige bis pastöse Viskosität zur topischen Applikation aufweist, wobei die Viskosität der Zubereitung vorzugsweise zwischen 0,4 cSt und 10.000 cSt, insbesondere zwischen 0,6 cSt und 1.500 cSt, variiert.
20. Zubereitung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung die siliciumorganische Verbindung und das mindestens eine Phospholipid in einem solch abgestimmten Massenverhältnis aufweist, das nach Auftragen der Zubereitung auf die menschliche bzw. tierische Haut in einer Konzentration zwischen 0,05 g und 0,3 g, jeweils pro 100 cm<sup>2</sup> Haut, innerhalb einer Zeit von 1 Sekunde bis 60 Sekunden, vorzugsweise innerhalb einer Zeit von 3 Sekunden bis 20 Sekunden, keine sichtbaren Rückstände der Zubereitung auf der Haut mehr verbleiben.
21. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als pharmazeutischen und/oder kosmetischen Wirkstoff mindestens ein Vitamin aufweist.

22. Zubereitung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Vitamin ein Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A und/oder Pro-Vitamin A ist.

5

23. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine Darreichungsform besitzt, die eine Gabe der Zubereitung als Kapsel, Zäpfchen, Pflaster, Spray, Nebel, Gel, Puder und/oder Creme ermöglicht.

10

24. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur topischen Applikation von pharmazeutischen und/oder kosmetischen Wirkstoffen, zur buccalen Applikation dieser Wirkstoffe und/oder zur oralen Applikation dieser Wirkstoffe aufgemacht ist.

15

20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/DE 01/01483

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/24 A61K9/12 A61K7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 777 181 A (LVMH RECH) 15 October 1999 (1999-10-15) examples 1-4	1-4, 6, 7, 10-24
X	FR 2 777 179 A (LVMH RECH) 15 October 1999 (1999-10-15) examples 7-10	1-4, 6, 7, 10-24
X	WO 99 38483 A (DOMLOGE NOUHA ; GOLZ BERNER KARIN (MC); ZASTROW LEONHARD (MC); COTY) 5 August 1999 (1999-08-05) example 2	1-7, 14-17, 19-24
X	US 5 660 853 A (HANSENNE-RICHOUX ISABELLE) 26 August 1997 (1997-08-26)  example 3	1-9, 14, 15, 17, 19, 20, 23, 24
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 August 2001

Date of mailing of the international search report

03/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/DE 01/01483

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 437 (C-1238), 16 August 1994 (1994-08-16) -& JP 06 135816 A (EARTH CHEM CORP LTD), 17 May 1994 (1994-05-17) abstract -----	1-4,6,7, 10, 12-15,17
A	EP 0 834 312 A (KADE PHARMA FAB GMBH) 8 April 1998 (1998-04-08) page 2, line 31 -page 2, line 33 -----	1-24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/DE 01/01483

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2777181	A	15-10-1999	NONE	
FR 2777179	A	15-10-1999	NONE	
WO 9938483	A	05-08-1999	DE 19804837 A CN 1304305 T EP 1049455 A	05-08-1999 18-07-2001 08-11-2000
US 5660853	A	26-08-1997	FR 2679446 A AT 144131 T CA 2073832 A DE 69214552 D DE 69214552 T EP 0526289 A ES 2093230 T JP 5201834 A	29-01-1993 15-11-1996 25-01-1993 21-11-1996 30-04-1997 03-02-1993 16-12-1996 10-08-1993
JP 06135816	A	17-05-1994	NONE	
EP 0834312	A	08-04-1998	DE 19641259 A	16-04-1998

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>		
IPK 7	A61K47/24	A61K9/12 A61K7/00
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR 2 777 181 A (LVMH RECH) 15. Oktober 1999 (1999-10-15) Beispiele 1-4	1-4, 6, 7, 10-24
X	FR 2 777 179 A (LVMH RECH) 15. Oktober 1999 (1999-10-15) Beispiele 7-10	1-4, 6, 7, 10-24
X	WO 99 38483 A (DOMLOGE NOUHA ; GOLZ BERNER KARIN (MC); ZASTROW LEONHARD (MC); COTY) 5. August 1999 (1999-08-05) Beispiel 2	1-7, 14-17, 19-24
X	US 5 660 853 A (HANSENNE-RICHOUX ISABELLE) 26. August 1997 (1997-08-26)  Beispiel 3	1-9, 14, 15, 17, 19, 20, 23, 24
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	
<input checked="" type="checkbox"/>	Siehe Anhang Patentfamilie	
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
24. August 2001		03/09/2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Borst, M

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 437 (C-1238), 16. August 1994 (1994-08-16) -& JP 06 135816 A (EARTH CHEM CORP LTD), 17. Mai 1994 (1994-05-17) Zusammenfassung	1-4,6,7, 10, 12-15,17
A	EP 0 834 312 A (KADE PHARMA FAB GMBH) 8. April 1998 (1998-04-08) Seite 2, Zeile 31 -Seite 2, Zeile 33	1-24

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nates Aktenzeichen

PCT/DE 01/01483

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
FR 2777181	A	15-10-1999	KEINE		
FR 2777179	A	15-10-1999	KEINE		
WO 9938483	A	05-08-1999	DE	19804837 A	05-08-1999
			CN	1304305 T	18-07-2001
			EP	1049455 A	08-11-2000
US 5660853	A	26-08-1997	FR	2679446 A	29-01-1993
			AT	144131 T	15-11-1996
			CA	2073832 A	25-01-1993
			DE	69214552 D	21-11-1996
			DE	69214552 T	30-04-1997
			EP	0526289 A	03-02-1993
			ES	2093230 T	16-12-1996
			JP	5201834 A	10-08-1993
JP 06135816	A	17-05-1994	KEINE		
EP 0834312	A	08-04-1998	DE	19641259 A	16-04-1998